

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 1 023 899 A1**

(12)

**EUROPEAN PATENT APPLICATION**

published in accordance with Art. 158(3) EPC

(43) Date of publication:

02.08.2000 Bulletin 2000/31

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/505**, A61K 31/52,  
A61K 9/08, A61K 47/38

(21) Application number: 98944263.7

(86) International application number:  
PCT/JP98/04333

(22) Date of filing: 28.09.1998

(87) International publication number:  
WO 99/16447 (06.04.1999 Gazette 1999/14)

(84) Designated Contracting States:

AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE

- OGAWA, Hiroyuki,  
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.  
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)
- TAKEUCHI, Masanobu,  
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.  
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)
- SAITO, Yoshiaki,  
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.  
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)

(30) Priority: 26.09.1997 JP 27797697

(71) Applicant:

Wakamoto Pharmaceutical Co., Ltd.  
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)

(72) Inventors:

- SUZUKI, Hidekazu,  
Wakamoto Pharm. Co., Ltd.,  
Chuo-ku, Tokyo 103-8330 (JP)

(74) Representative:  
VOSSIUS & PARTNER  
Siebertstrasse 4  
81675 München (DE)**(54) AQUEOUS PREPARATION CONTAINING ANTIVIRAL AGENT HAVING PURINE OR PYRIMIDINE SKELETON**

(57) An aqueous preparation which is used as a liquid preparation such as an eye drop or nasal drop for infectious diseases attributable to herpesvirus, etc., contains as the active ingredient an antiviral agent having a purine or pyrimidine skeleton, and is prevented from undergoing crystal precipitation in a physiologically acceptable pH range. The aqueous preparation contains a crystal precipitation inhibitor to keep the drug dissolved in the physiologically acceptable pH range and thus prevent crystal precipitation.

(19) 日本製特許 (J P)

再公表特許 (A1)

(11) 国際公開番号

WO 99 / 1 6 4 4 7

発行日 平成14年5月20日 (2003.5.20)

(42) 国際公開日 平成14年4月8日 (1999.4.8)

(52) Int.Cl.<sup>7</sup>A 61 K 31/505  
9/06  
31/52  
47/38F I  
A 61 K 31/505  
9/06  
31/52  
47/38

A 61 P 31/18

A 61 P 31/18

審査請求 未審決 予備審査請求 有 (全 4 頁) 最終頁に続く

特許第2000-519380

(71) 出願人 わかもと製薬株式会社

(21) 国際公開番号 PCT/JP 98/04333

(72) 発明者 鈴木 秀一

(22) 国際公開日 平成14年9月24日 (1999.9.24)

(72) 発明者 鈴木 秀一

(23) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(24) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(25) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(26) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(27) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(28) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(29) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(30) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(31) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(32) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(33) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(34) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(35) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(36) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(37) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(38) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(39) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(40) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(41) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(42) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(43) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(44) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(45) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(46) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(47) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(48) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(49) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(50) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(51) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(52) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(53) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(54) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(55) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(56) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(57) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(58) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(59) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(60) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(61) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(62) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(63) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(64) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(65) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(66) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(67) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(68) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(69) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(70) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

(71) 優先権主張 特許第147796

(72) 発明者 鈴木 秀一

WO 99 / 016447

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プリン骨格又はビリミジン骨格を有する抗ウイルス剤、又はその薬学的に許容される塩、結晶析出防止剤及び水を含む水性製剤。

【請求項2】 結晶析出防止剤がアセチルトリブトファン、サッカリン及びそれらの薬学的に許容される塩の中から選ばれた少なくとも一種を含む請求項1に記載の水性製剤。

【請求項3】 さらに結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を加えた請求項1又は2に記載の水性製剤。

【請求項4】 水溶性高分子がメチルセルロース及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項3に記載の水性製剤。

【請求項5】 抗ウイルス剤がアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン、イドクスクリジン、トリフルオロチミジン、シトシアラビノシド、プロモテオキシリジン、及び5'-ヨード-2'-デオキシシチジンからなる群から選ばれた少なくとも一種を含む請求項1に記載の水性製剤。

【請求項6】 pHが3〜10である請求項1〜5のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項7】 さらに薬学的に許容し得る緩衝剤、等張化剤、保存剤及び安定化剤の少なくとも1種を含む請求項1〜6のいずれか一項に記載の水性製剤。

【請求項8】 水性製剤が点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、注射剤のいずれかである請求項1〜7のいずれか一項に記載の水性製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 技術分野

本発明は、グリッ骨糖又はリミジン骨糖を有する抗ウイルス薬を含有し、生理的に容認されるpHで調製される水性製剤に関するものである。

## 背景技術

アジクロビル、イダスラウジンに代表されるグリッ骨糖又はリミジン骨糖を有する抗ウイルス剤は、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性眼炎・口腔炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬として有効な薬物である。

しかし、これらの抗ウイルス剤は水に難溶で、特に生理的pH領域において水に対する溶解度が非常に低いことが知られている。また、強い酸性製剤としても長時間で薬物の結晶が析出してくることが知られている。よって、生理的pH付近においてこれらの抗ウイルス剤を水に溶解し、長期保存可能な水性製剤を調製することは非常に困難であった。

一方で、ヘルペスウイルス感染症の治療において、点眼剤、点鼻剤等の水性製剤に対する期待が高まっている。このように、生理的に容認されるpH付近においてこれらの抗ウイルス剤を水に溶解し、長期保存可能な水性製剤が求められている。

このような現状を改善する手段として、カルボキシレート類等の安定化剤及び塩酸塩又はナキソカルゲン酸等を含有し、pHを10〜13に調整してアジクロビルを溶解する方法が開示されている（特開平2-47216号公報）。

また、特開平8-268892号公報では、アジクロビルの治療剤としてポリビニルピロリドンを用いる方法を開示している。この中では、10%のポリビニルピロリドンを用いて0.2%アジクロビル水性製剤の調製が可能であることを示している。しかし、この中に記載されているように、アジクロビルの生理的pH付近での溶解度は0.14%であり、この技術による溶解性の向上は大きく望めない。

US 5 472 954号明開書には、アジクロビル誘導体とアジクロ

ビルを結晶化させ、溶解性を向上させる方法が開示されている。

Andrew X. Cheonらの報告（Pharm. Res., 1994年,

11 (3), p.398-401）には、ヌラシド誘導体であるアデニンの溶解方法としてトリプロタミンもしくは、サッカリンを用いることが記載されている。しかしながら、グリッ骨糖又はリミジン骨糖を有する抗ウイルス剤の溶解性に対する、トリプロタミンもしくはサッカリンの効果について具体的な記載はない。また、N-アセチルトリプロタミンについては何ら記載がない。さらに、治療後の保存安定性についても何ら記載がない。

難溶性薬物の溶解方法として、N-アセチルトリプロタミンを用いてセファロスポリン誘導体、ビリゾカルゲン誘導体等を溶かす方法が開示されている（特開平8-143475号公報）。しかしながら、グリッ骨糖又はリミジン骨糖を有する抗ウイルス剤に対する溶解方法については何ら記載がない。また、治療後の保存安定性についても何ら記載がない。

## 発明の開示

本発明は、アジクロビル、イダスラウジンに代表されるグリッ骨糖又はリミジン骨糖を有する抗ウイルス剤を有効成分とし、結晶析出防止剤を含有する水性製剤に関するものである。より詳しくは、抗ウイルス剤と結晶析出防止剤としてN-アセチルトリプロタミン及びビスはサッカリン及びそれらの薬学的に許容される塩、さらに原型として結晶析出防止補助剤として水溶性高分子を含有する生理的に容認されるpH付近に調整された水性製剤に関するものである。

本発明の水性製剤は、グリッ骨糖又はリミジン骨糖を有する抗ウイルス剤が生理的に容認されるpH領域において水に溶解し、かつ保存中にこれらの薬物の結晶析出が防止されているものである。

本発明の水性製剤は、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤、咽嚥剤、内服液剤、注射剤等として、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性眼炎・口腔炎、単純ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療薬に用いることができる。

## 発明を実施するための最良の形態

本発明における水性製剤とは、薬物が水に溶解した透明な水溶液の製剤を意味す

。本発明に用いるプリン骨格を有する抗ウイルス剤としては特に制限されないが、好ましくはアデノシン(2-Amino-1,9-dihydro-9-(2-hydroxyethoxy)methyl)-6H-purin-6-one)、ガンシクロビル(2-Amino-1,9-dihydro-9-(2-hydroxy-1-(hydroxy-methyl)ethoxy)methyl)-6H-purin-6-one)、7-アデノシン(2-(2-Amino-9H-purin-9-yl)ethyl)-1,3-propanediol diacetate ester)、バシクロビル(L-Valine 2-((2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy)ethyl ester)、ペンシクロビル(2-Amino-1,9-dihydro-9-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)butyl)-6H-purin-6-one)、サナミル(5-(Acetyl amino)-4-(aminoiminomethyl)amino)-2,6-anhydride、5-トリデオキシ-D-グリセロ-D-galactonon-2-enonic acid)、7-デオキシ-D-リボキシ-D-リボキシ(2,2-Dimethylpropanoic acid(((2-(5-amino-9H-purin-9-yl)ethoxy)methyl)-phosphinylidene)bis(oxyethylene)-ester)、ロザガビル(Lozacavir)(2-Amino-9-((1R,2R,3S)-2,3-bis(hydroxymethyl)-cyclobutyl)-1,9-dihydro-6H-purin-6-one)、ジダノシン(2',3'-Dideoxyinosine)、ビダラベン(9-β-D-Arabino-furanosyl-9H-purin-6-amine)、イデオスクリジン(2'-Deoxy-5-Iodo-uridine)、トリフルオロチミジン(α, α, α-Trifluoro-thymidine)、シトシンアラビノシド(4-Amino-1-β-D-arabinofuranosyl)-2(1H)-pyrimidine)、プロモデオキシウリジン(5-Bromo-2'-deoxyuridine)、5-ヨード-β-D-デオキシシチジン(5-Iodo-2'-deoxycytidine)、ウリジン(1-β-D-Arabino-furanosyl)-5-(1E)-2-bromoethenyl)-2,4(1H,3H)-pyrimidinone)、シドホビル(((1S)-2-(4-Amino-2-oxo-1(2H)-pyrimidinyl)-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl)-phosphonic acid)及びそれらの薬学的に許容される塩等、特に好ましくはアシクロビル、ガンシクロビル、ビダラベン、イデオスクリジン、トリフルオロチミジン、シトシンアラビノシド、プロモデオキシウリジン、5-ヨード-β-D-デオキシシチジン及びそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。これら薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

本発明で用いるプリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤の濃度としては、0.01~3W/V%、好ましくは0.1~0.9W/V%である。前記薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。

サッカリンとしては大東化学(株)、大和化成(株)、大洋化学工業(株)から、サッカリントリウムとしては富士アミデミカル(株)、大辰化学(株)、大和化成(株)、大洋化学工業(株)、田辺製薬(株)から市販されており容易に入手可能である。

これらN-アセチルトリプトファン、サッカリン、もしくはこれらの薬学的に許容される塩は単独で用いてもよいが、併用して用いる方が相乗的な効果が得られより好ましい。

N-アセチルトリプトファンもしくはその薬学的に許容される塩の使用量は通常0.1~3.5%で用いられ、好ましくは1~2.0%、より好ましくは1~1.0%である。サッカリンもしくはその薬学的に許容される塩の使用量は通常0.1~6.8%、好ましくは1~2.0%、より好ましくは1~1.0%である。サッカリンもしくはN-アセチルトリプトファンの濃度が0.1%より低い場合、藥物が水に完全に溶解せず水性製剤として調製できないで得ましくない。また、N-アセチルトリプトファンの濃度が3.5%もしくはサッカリンの濃度が6.8%より高い場合、これら結晶析出防止補助剤としての水溶性高子を用いる。

上記の結晶析出防止剤と、結晶析出防止補助剤としての水溶性高子を用いる場合、相乗的な効果が得られより好ましい。これら水溶性高子としては特に限定されないが、好ましくは、マルチセルロース、ヒドロキシプロピルβ-D-マルチセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、コンポエチン硫酸、ヒyaluron酸、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、キトサン及びこれらの薬学的に許容される塩とが挙げられる。

コンポエチン硫酸もしくはヒyaluron酸、アルギン酸、カルボキシビニルポリマーの薬学的に許容される塩としてはナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等が例示される。キトサンの薬学的に許容される塩としては塩酸塩、硫酸塩等が例示される。

マルチセルロースはメトローズ(登録商標)SMとして屈臣氏化学工業(株)、メトセルとしてグレンミカル日本(株)、ペーボローSMとして松本油脂製薬(株)から市販されており容易に入手可能である。ヒドロキシプロピルβ-D-マルチセルロースはメトローズ(登録商標)90SH、65SH、60SH、TC-5

として屈臣氏化学工業(株)、メトセルF、Bとしてグレンミカル日本(株)、ペーボローとして松本油脂製薬(株)から市販されており容易に入手可能である。ポリビニルアルコールとしてはノーセロールとして日台合成化学(株)、倉富がパールとして屈臣氏化学工業(株)、電化PVAとして電気化学工業(株)、クワレPVAとして(株)クワレ、ユニチカがパールとしてユニチカ(株)から市販されており容易に入手可能である。ポリエチレングリコールは日清ポリエチレングリコール200、300、400、600、1,000、1,500、1,540、4,000、6,000、20,000として日本精進(株)、ワロゾル200、300、400、600、1,000、1,500、1,540、4,000、6,000、20,000としてアオノン(株)、帝一製薬工業(株)、泡電化学工業(株)、三洋化成工業(株)、日本油脂(株)から市販されており容易に入手可能である。さらに、ワロゾル00は東邦化学工業(株)、ワロゾル400及び4000は丸善製薬(株)からも市販されており容易に入手可能である。コンポエチン硫酸はコンポエチン硫酸ナトリウムとして斜精製薬(株)、生化学工業(株)から市販されており容易に入手可能である。ヒyaluron酸はヒyaluron酸ナトリウムとして塩橋ロスマン(株)、日光ミカルズ(株)、チンツ(株)、木村産業(株)から市販されており容易に入手可能である。アルギン酸はアルギン酸として海洋化学工業(株)、富士化学工業(株)、三栄源エフ・エフ・アイ(株)より市販されており、アルギン酸ナトリウムはキョフファルギンとして岩崎化学工業(株)、ダウアルギンとして紀文工業(株)、チキサミドとしてヘンケル白水(株)、味の素(株)から市販されており容易に入手可能である。ポリビニルピロリドンはポリビニルピロリドンK25、K30、K90がコリP(登録商標)としてビーエーエヌエジナ(株)、アズナフンとしてISP(株)、五洲製薬(株)から市販されており容易に入手可能である。カルボキシビニルポリマーはカーボボールとしてBF Goodrich(中外貿易(株)、ジュンロンとして日本薬業(株)、ハイビスコーとして東邦製薬工業(株)から市販されており容易に入手可能である。この中でも特に好ましくは、マルチセルロース、ヒドロキシプロピルβ-D-マルチセルロースである。



り何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1

N-アセチル-L-トリプトファン、サッカリン及びアジクロピルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に、1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

#### 実施例 2

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15; 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でN-アセチル-L-トリプトファン、アジクロピルを加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

#### 実施例 3

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15; 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でサッカリン、アジクロピルを加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

#### 実施例 4

N-アセチル-L-トリプトファン、アジクロピルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

#### 実施例 5

サッカリン、アジクロピルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

#### 比較例 1

40℃程度に加熱しながら、アジクロピルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、アジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

#### 比較例 2

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15; 信越化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でアジクロピルを加えて均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加熱下で攪拌しながらアジクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

上記で調製したアジクロピル水懸濁液を5mlアンプルに充填・密封した。それから7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアジクロピルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表1に示した。

表1

処方	pH	MC(%)	MT(%)	SC(%)	AO(%)	7℃	25℃	40℃
実施例1	8.0	-	2.5	3	0.3	○	○	○
実施例2	8.0	2	2.5	-	0.3	○	○	○
実施例3	8.0	2	-	3	0.3	○	○	○
実施例4	8.0	-	5	-	0.3	○	○	○
実施例5	8.0	-	-	6	0.3	○	○	○
比較例1	8.0	-	-	-	-	○	×	△
比較例2	8.0	4	-	-	0.3	×	×	△

AO: アシクロビル

O: 透明な溶液

MC: メチルセルロース

x: 結晶析出

MT: N-アセチルトリブトファン

△: 微小異物

SC: サッカリン

表1の比較例1のように結晶析出防止剤を添加していないアシクロビルの水溶液と比較して、N-アセチルトリブトファン、サッカリンを添加した実施例4、5においては、アシクロビルの結晶の析出が防止され、結晶析出防止剤の効果が認められた。また、比較例2のように、メチルセルロース単独添加での結晶析出防止効果は認められず、結晶が析出した。実施例4、5及び比較例2に示した、N-アセチルトリブトファン、サッカリン、メチルセルロースをそれぞれ単独で添加した場合に対し、実施例1、2、3のように、各々その1/2を併用して添加した場合の方が、何れも結晶の析出がより防止されていた。これは、N-アセチルトリブトファン、サッカリン、サッカリン、メチルセルロースを併用して用いることにより、相乗効果が得られることを示している。

## 実施例6-7

アシクロビルと、N-アセチルトリブトファンまたはサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例8-16

メチルセルロース（マトローズ（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でアシクロビルと、N-アセチルトリブトファン及び/またはサッカリンを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例17

メチルセルロース（マトローズ（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でアシクロビル、N-アセチルトリブトファン、サッカリンを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例18

メチルセルロース（マトローズ（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でN-アセチルトリブトファン、サッカリン、アシクロビルを加え、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例3

アシクロビルに蒸留水を加え、40℃加温で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸で溶解した、トリブトファンを加え、さらに0.1N塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

上記で調整したアシクロビル水溶液を5mlアンプルに充填後閉鎖した。それらを7℃、25℃、40℃で約一ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。



その結果を表2に示した。

処方	pH	HC(%)	NAT(%)	SC(%)	備考	ACV (%)				調製時	7°C	25°C	40°C
						0.3	0.5	0.7	0.9		4週	4週	4週
実施例6	8.0	—	5	—		●				○	○	○	○
実施例7	8.0	—	—	5		●				○	○	○	○
実施例8	8.0	2	5	—		●				○	○	○	○
実施例9	8.0	2	20	—				●		○	○	○	○
実施例10	8.0	2	—	10		●				○	○	○	○
実施例11	8.0	2	—	20				●		○	○	○	○
実施例12	8.0	2	1	5		●				○	○	○	○
実施例13	8.0	2	5	1			●			○	○	○	○
実施例14	8.0	2	5	5				●		○	○	○	○
実施例15	8.0	2	5	10					●	○	○	○	○
実施例16	8.0	2	10	5					●	○	○	○	○
実施例17	5.5	2	5	5			●			○	○	○	○
実施例18	8.0	2	10	5	NAT(DL-form)				●	○	○	○	○
比較例3	8.0	—	—	—	トリアタ77% 5%	●				×	×	×	×

ACV: アシクロビル  
HC: メチルセルロース

NAT: N-アセチルトリアタファン  
SC: サッカリン

○: 透明な溶液  
×: 結晶析出  
△: 微小異物

表2の実験例6に、N-アセチルトリアタファンを結晶析出防止剤として添加した例を示した。それと比較して、比較例3ではN-アセチルトリアタファンの代わりにトリアタファンを用いたが、アシクロビルもしくはトリアタファンが水

に溶解せず、水性懸濁液として調製ができなかった。

また、実施例8のように、実施例6にメチルセルロースをさらに添加すること、結晶析出防止効果を高めることができた。そして、実施例9、11のように、結晶析出防止剤を2.0%用いることでアシクロビルが0.7%も結晶析出の防止が可能になった。

また、実施例17に示したように、本発明の水性懸濁液はpHが5.5でも保存が可能であることが示された。

さらに、実施例16と実施例18より、用いるN-アセチルトリアタファンの効果はその光学異性体の種類によらないことが示された。

#### 実施例19

N-アセチル-トリアタファン、サッカリン及びアシクロビルを懸濁液を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで、1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少しずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mLとした。

#### 実施例20

メチルセルロース (メトローン (登録商標) SM-15; 旭化成工業 (株) 社製) を熱水に分散して希溶液、溶液が便利になった時点でN-アセチル-トリアタファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで、1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少しずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mLとした。

#### 実施例21

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトローン (登録商標) 60SH 50; 旭化成工業 (株) 社製) を熱水に分散して希溶液、溶液が便利になった時点でN-アセチル-トリアタファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで、1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少しずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mLとした。

#### 実施例22

ポリビニルアルコール（ポリビニルアルコール1000：和光純薬工業（株）製）を熱水に溶解後、N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例23

ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール4000：和光純薬工業（株）製）を水に溶解後、N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例24

コンドイオン緩酸ナトリウム（生化学工業（株）製）を水に溶解後、N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例25

ヒアルロン酸ナトリウム（ヒアルコンサンHA-Q：キュービー（株）製）を熱水に溶解後、N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例26

アルギン酸ナトリウム（和光純薬工業（株）製）を水に溶解後、N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例27

ポリビニルピロリドン（ポリビニルピロリドン）を熱水に溶解後、N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン、アシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例28

カルボキシニルポリマー（ハイビスワコー103：和光純薬工業（株）製）、N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン及びアシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 実施例29

N-アセチル- $\alpha$ -トリブトファン、サッカリン及びアシクロビルに蒸留水を加えて均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に溶解するまで0.1N塩酸を添加したキトサン（キトサン10：和光純薬工業（株）製）溶液を加え、さらに0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例4

メチルセルロース（メトロース（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）製）を熱水に分散して冷却後、溶液が使用になった時点でアシクロビルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アシクロビルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例5

ヒドロキシプロピロメチルセルロース（メトロース（登録商標）60SH 5

0: 有機化学工業 (株) 社製) を熱水に分散して冷却後、溶液が澄明になった時点でアツクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例6

ポリビニルアルコール (ポリビニルアルコール1000: 和光純薬工業 (株) 社製) を熱水に溶解後、アツクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例7

ポリエチレングリコール (ポリエチレングリコール4000: 和光純薬工業 (株) 社製) を水に溶解後、アツクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例8

コンブドイン硫酸ナトリウム (生化学工業 (株) 社製) を水に溶解後、アツクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例9

ヒアルロン酸ナトリウム (ヒアルロンサンHA-Q: キーピー (株) 社製) を熱水に溶解後、アツクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例10

アツクロピルナトリウム (和光純薬工業 (株) 社製) を水に溶解後、アツクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例11

ポリビニルピロリドン (ポリビニルピロリドン) を熱水に溶解後、アツクロピルを加え均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例12

40℃程度の加温しながら、カルボキチニルポリマー (ハイドロコナー103: 和光純薬工業 (株) 社製)、アツクロピルに蒸留水を加え、均一になるまでよく混合した。次に、40℃程度の加温下で攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例13

40℃程度の加温しながらアツクロピルに蒸留水を添加した。次に、攪拌しながら、アツクロピルが完全に溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸で溶解したキトサン (キトサン10: 和光純薬工業 (株) 社製) を加え、さらに0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

上記で調製したアツクロピル水性製剤を5mlアンプルに充填・密封した。それらを25℃、40℃で6ヶ月間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアツクロピルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表3に示した。





## 実施例 37

トリフロロメチルジシ、N-アセチル-1-トリブトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 38

シトシンアラビドシド、N-アセチル-1-トリブトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 39

プロモチオキシリジン、N-アセチル-1-トリブトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 40

5-ヨード-2-デオキシシチジン、N-アセチル-1-トリブトファン及びサッカリンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 41

ビタペンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 42

ビタペンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

イダクスクリジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 43

トリフロロメチルジシに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 44

シトシンアラビドシドに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 45

プロモチオキシリジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

## 比較例 46

5-ヨード-2-デオキシシチジンに蒸留水を加えて、均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて100mlとした。

上記で調製した水性懸濁液を5mlアンフルに充填後焼固した。それらを7日14日間保存し、安定性を検討した。安定性の検討は、保存後におけるアシクロビルの結晶析出の有無を観察することで行った。その結果を表6に示した。

## 表 6

処方	pH	MAT (%)	SC (%)	析出物		T℃		
				前	後	3日	7日	14日
実施例35	8.0	5	1	ヒヤルン	0.1	○	○	○
実施例36	8.0	5	1	ヒヤルン	0.3	○	○	○
実施例37	8.0	5	1	ヒヤルン	5.0	○	○	○
実施例38	8.0	5	1	ヒヤルン	5.0	○	○	○
実施例39	8.0	5	1	ヒヤルン	5.0	○	○	○
実施例40	8.0	5	1	ヒヤルン	2.5	○	○	○
比較例14	8.0	—	—	ヒヤルン	0.1	×	×	×
比較例15	8.0	—	—	ヒヤルン	0.3	×	×	×
比較例16	8.0	—	—	ヒヤルン	5.0	○	○	×
比較例17	8.0	—	—	ヒヤルン	5.0	○	○	×
比較例18	8.0	—	—	ヒヤルン	5.0	×	×	×
比較例19	8.0	—	—	ヒヤルン	2.5	×	×	×

MAT:

ヒヤルン

O: 透明な溶液

SC:

サッカリン

X: 結晶析出

Δ: 微小異物

表6の実験例35-40に挙げないずれの薬物においても、結晶析出防止剤を添加していない比較例14-19と比べて結晶の析出が抑制され、安定安定性が向上することが示された。

これにより、アスコビル、ガソクビロル以外のアミン骨格を有する抗ウイルス剤や、イブプロフェン等のロジニン骨格を有する抗ウイルス剤においても、本発明の水性製剤は結晶の析出が防止され、安定に保存可能であることが示された。

## 製剤例1

メチルセルロース（メトロー（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）5gを熱水に分散して希釈後、溶液が透明になった時点でN-アセチルリトナマリン3.0g、サッカリン1.2g、アスコビル5gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加する。この液に、エタノール5g、クロロクマール5gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水

留水を加えて100.0mlとした。これを直径0.22μmのメンブランフィルターでろ過し、点膜ポトルに充填し、0.5%アスコビル点膜液とした。

アスコビル	5g
N-アセチルリトナマリン	5.8g
サッカリン	1.2g
メチルセルロース	5g
エタノール	5g
クロロクマール	5g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	100.0ml

## 製剤例2

メチルセルロース（メトロー（登録商標）SM-15：信越化学工業（株）社製）5gを熱水に分散して希釈後、溶液が透明になった時点でN-アセチルリトナマリン3.0g、サッカリン6g、アスコビル3gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液に、エタノール1g、パラオキシ安息香メチル2.6g、パラオキシ安息香メチル0.14gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて100.0mlとした。これを孔径0.22μmのメンブランフィルターでろ過し、点膜ポトルに充填し、0.3%アスコビル点膜液とした。

アスコビル	3g
N-アセチルリトナマリン	3.0g
サッカリン	6g
メチルセルロース	5g
エタノール	1g
パラオキシ安息香メチル	0.26g

パラオキシ安息香プロピル 0.14 g

0.1N水酸化ナトリウム水溶液 適量  
0.1N塩酸水溶液 適量  
蒸留水 適量

計 1000 ml

#### 製剤例 3

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 5 g を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でN-アセチルトリブタン 50 g、サッカリン 50 g、アシクロビル 7 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、原料しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸 1 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06 g、塩化ベンゼンコニウム 0.05 g を添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μmのメンブランフィルターでろ過し、点検ポットに充填し、0.7%アシクロビル点眼液とした。

アシクロビル 7 g  
N-アセチルトリブタン 50 g  
サッカリン 50 g  
メチルセルロース 5 g  
ホウ酸 1 g  
EDTAナトリウム 0.06 g  
塩化ベンゼンコニウム 0.05 g  
0.1N水酸化ナトリウム水溶液 適量  
0.1N塩酸水溶液 適量  
蒸留水 適量  
計 1000 ml

#### 製剤例 4

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 2.0 g を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でN-アセチル

トリブタン 58 g、サッカリン 12 g、アシクロビル 5 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、原料しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸 1 g、パラオキシ安息香プロピル 0.26 g、パラオキシ安息香プロピル 0.14 g を添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μmのメンブランフィルターでろ過し、点検ポットに充填し、0.5%アシクロビル点眼液とした。

アシクロビル 5 g  
N-アセチルトリブタン 58 g  
サッカリン 12 g  
メチルセルロース 20 g  
ホウ酸 1 g  
パラオキシ安息香プロピル 0.26 g  
パラオキシ安息香プロピル 0.14 g  
0.1N水酸化ナトリウム水溶液 適量  
0.1N塩酸水溶液 適量  
蒸留水 適量  
計 1000 ml

#### 製剤例 5

メチルセルロース (メトロース (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株) 社製) 2.0 g を熱水に分散して冷却後、溶液が透明になった時点でN-アセチルトリブタン 50 g、サッカリン 10 g、アシクロビル 3 g を加え均一になるまでよく混合した。次に、原料しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にホウ酸 1 g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06 g、塩化ベンゼンコニウム 0.05 g を添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000 mlとした。これを孔径0.22 μmのメンブランフィルターでろ過し、点検ポットに充填し、0.3%アシクロビル点眼液とした。

アシクロビル 3 g



N-アセチルトリプトファン	50g
サッカリン	10g
メチルセルロース	20g
ホウ酸	1g
EDTAナトリウム	0.06g
塩化ベンザルコニウム	0.05g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	100.0ml

## 製剤例6

メチルセルロース (メトローズ (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株)) 20g を熱水に分散して粉砕後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン50g、サッカリン50g、フククロビル5gを加え均一になるまでよく混合した。次に、錠剤しながら、精製成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2g、パラオキシアニソキシメチル0.26g、パラオキシアニソキシメチル0.14gを加え、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22μmのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、電動式ブライザーに充填し、0.5%フククロビル吸入剤とした。

フククロビル	5g
N-アセチルトリプトファン	50g
サッカリン	50g
メチルセルロース	20g
クエン酸ナトリウム	2g
パラオキシアニソキシメチル	0.26g
パラオキシアニソキシメチル	0.14g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量

蒸留水	適量
計	100.0ml

## 製剤例7

メチルセルロース (メトローズ SM-15: 信越化学工業 (株)) 20g を熱水に分散して粉砕後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリプトファン100g、サッカリン50g、フククロビル9gを加え均一になるまでよく混合した。次に、錠剤しながら、精製成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2g、パラオキシアニソキシメチル0.26g、パラオキシアニソキシメチル0.14gを加え、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22μmのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、ブライザーに充填し、0.9%フククロビル吸入剤とした。

フククロビル	9g
N-アセチルトリプトファン	100g
サッカリン	50g
メチルセルロース	20g
クエン酸ナトリウム	4.4g
パラオキシアニソキシメチル	0.26g
パラオキシアニソキシメチル	0.14g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	100.0ml

## 製剤例8

メチルセルロース (メトローズ SM-15: 信越化学工業 (株)) 20g を熱水に分散して粉砕後、溶液が澄明になった時点でサッカリン100g、フククロビル3gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、錠剤しながら、精製成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2g、パラオキシアニソキシメチル0.26gを加え、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22μmのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、ブライザーに充填し、0.9%フククロビル吸入剤とした。

%エタノール溶液)を添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを5.5に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉鎖し、0.3%アシクロビルを添加した。

アシクロビル	3 g
サッカリン	100 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	2 g
パラオキシ安息香酸エチルエステル	0.5 g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000ml

## 製剤例9

メチルセルロース (メトロゾスM-15:旭化成化学社製) 20gを熱水に分けて溶解し、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアフトファン100g、アシクロビル5gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、糖料しながら、糖成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム5gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉鎖し、0.5%アシクロビルを添加した。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリアフトファン	100 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	5 g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量

計 1000ml

## 製剤例10

メチルセルロース (メトロゾスM-15:旭化成化学社製) 20gを熱水に分けて溶解し、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアフトファン50g、サッカリン50gアシクロビル5gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、糖料しながら、糖成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム5gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉鎖し、0.5%アシクロビルを添加した。

アシクロビル	5 g
N-アセチルトリアフトファン	50 g
サッカリン	50 g
メチルセルロース	20 g
クエン酸ナトリウム	5 g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000ml

## 製剤例11

メチルセルロース (メトロゾスM-15:旭化成化学社製) 20gを熱水に分けて溶解し、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアフトファン100g、アシクロビル5gを加え、均一になるまでよく混合した。次に、糖料しながら、糖成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加した。この液にクエン酸ナトリウム2.5gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22 $\mu$ mのメンブランフィルターでろ過滅菌した後、アンプルに充填閉鎖し、0.5%アシクロビルを添加した。

アシクロビル	5 g
--------	-----

N-アセチルトリアツフン	100g
メチルセルローズ	20g
クエン酸ナトリウム	2.5g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000ml

## 製剤例12

メチルセルローズ (メトローズ (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株))

社製) 20gを熱水に分散して希釈後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアツフン50g、サッカリン10g、イソラスクリン3gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加する。この液における濃度1g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06g、塩化ベンザルモニウム0.05gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22μmのメンブレンフィルターでろ過した後、点眼ボトルに充填し、0.3%イソラスクリン点眼液とした。

イソラスクリン	3g
N-アセチルトリアツフン	50g
サッカリン	10g
メチルセルローズ	20g
ホウ酸	1g
EDTAナトリウム	0.06g
塩化ベンザルモニウム	0.05g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000ml

## 製剤例13

メチルセルローズ (メトローズ (登録商標) SM-15: 信越化学工業 (株))

社製) 20gを熱水に分散して希釈後、溶液が澄明になった時点でN-アセチルトリアツフン50g、サッカリン10g、トリメチロロチミン2.5gを加え均一になるまでよく混合した。次に、攪拌しながら、構成成分が全部溶解するまで0.1N水酸化ナトリウムを添加する。この液における濃度1g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム (EDTAナトリウム) 0.06g、塩化ベンザルモニウム0.05gを添加し、0.1N塩酸を少量ずつ加えて、pHを8.0に調整し、蒸留水を加えて1000mlとした。これを孔径0.22μmのメンブレンフィルターでろ過した後、点眼ボトルに充填し、2.5%トリメチロロチミン点眼液とした。

トリメチロロチミン	2.5g
N-アセチルトリアツフン	50g
サッカリン	10g
メチルセルローズ	20g
ホウ酸	1g
EDTAナトリウム	0.06g
塩化ベンザルモニウム	0.05g
0.1N水酸化ナトリウム水溶液	適量
0.1N塩酸水溶液	適量
蒸留水	適量
計	1000ml

## 薬液上の利用の可能性

本発明により、アツクロピル、イソラスクリンに代表されるアリン骨格又はピリミジン骨格を有する抗ウイルス剤を有効成分とする水性薬液が生理的に容認されるpH付近において調製できる。本発明の水性薬液は、抗ウイルス剤と結晶析出防止剤としてN-アセチルトリアツフン及び/又はサッカリン及びそれらの薬学的に許容される塩、さらに所望により結晶析出防止補助剤として水性塩高分子を含むし、生理的に容認されるpH付近での調製及び保存が可能である。

本発明の水溶性剤は、プリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤が生理的に容認される pH 領域において水に溶解し、かつ保存中にこれら薬物の結晶析出が防止されているものである。

本発明の水溶性剤は、点眼剤、点鼻剤、吸入剤、噴霧剤、内服液剤、注射剤等として、ヘルペスウイルスに起因する感染症、即ち水痘症、ヘルペス性肺炎、髄膜炎、単核ヘルペス等及びサイトメガロウイルスに起因する感染症、後天性免疫不全症候群等の治療に用いることができる。

【手続補正書】特許協力条約第 34 条補正の写し提出書

【提出日】平成 11 年 4 月 16 日 (1999. 4. 16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】(補正後) プリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤、又はその薬学的に許容される塩、水溶性高分子及びアセチルトリプトファンを含む水溶性剤。

【請求項 2】(補正後) プリン骨格又はポリミジン骨格を有する抗ウイルス剤、又はその薬学的に許容される塩、水溶性高分子、アセチルトリプトファン及びリジンを含む水溶性剤。

【請求項 3】(補正後) 水溶性高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、キトサンからなる群から選ばれた少なくとも一種である請求項 1 又は 2 に記載の水溶性剤。

【請求項 4】(補正後) 水溶性高分子がメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コンドロイチン硫酸からなる群から選ばれた少なくとも一種である請求項 1 又は 2 に記載の水溶性剤。

【請求項 5】(補正後) 水溶性高分子がメチルセルロース及び/又はヒドロキシプロピルメチルセルロースからなる群から選ばれた少なくとも一種である請求項 1 又は 2 に記載の水溶性剤。

【請求項 6】(補正後) 抗ウイルス剤がアシクロビル、ガシクシロビル、ピダラビン、イドタスクリジン、トリフルオロチミジン、シトシンアラビノシド、プロモデオキシクリジン、及び 5-デオキシシチシンからなる群から選ばれた少なくとも一種を含む請求項 1 又は 2 に記載の水溶性剤。



## フロントページの続き

(3)Int. Cl.<sup>7</sup> 識別記号 F 1  
A 61 P 31/22 A 61 P 31/22  
(7)発明者 斎藤 寛孝  
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号  
わかもと製薬株式会社内

(注) この公表は、国際事務局 (WIPO) により国際公開された公報を基に作成したものである。  
なおこの公表に係る日本特許出願 (日本特許庁所管特許出願) の国際公報の複製は、特許法第184条の10第1項 (使用新法第48条の13第2項) により与えるものであり、本複製とは関係ありません。